

文章编号: 1001-098X(2005)01-0037-04

血管的辐射损伤

姜伟

摘要 血管的辐射损伤随着立体定向适形放射治疗等手段的广泛应用而日益受到重视, 但此方面的既往研究并不是非常充分。本文利用现有的资料对血管受照射后的急性反应和迟发性反应, 以及冠状动脉对辐射的反应和血管辐射损伤的动物实验诸方面进行了简单综述, 以期阐明研究现状, 明确今后研究方向, 并能在一定程度上对临床有所帮助。

关键词 放射治疗; 血管; 辐射损伤

中图分类号 R818.74 文献标识码 A

Radiation injury of blood vessels

JIANG Wei

(Department of Radiotherapy, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China)

Abstract Radiation injury of blood vessels has become one of most important research field with the development of stereotactic conformal radiotherapy technique. But there were not adequate research in this field. In this article, the acute lesions and delayed lesions of radiation injury, coronary artery disease of radiation, and experimental radiation-induced vascular disease were discussed. Clarifying the research status, definitude the research direction, and assisting the clinic at a certain extent were the aim of this article.

Key words radiotherapy; vessel; radiation injury

以往在常规放射治疗中, 血管的辐射损伤混淆于组织的早期和晚期放射反应之中而未得到充分重视。近年来随着立体定向适形调强放射治疗等手段的应用, 放射治疗的剂量也随之有很大程度的提高, 血管的辐射损伤尤其是大血管的辐射损伤日益受到重视。

多年的研究证明, 辐射对于血管的损伤是毋庸置疑的, 实际上毛细血管和小动脉的损伤是许多哺乳动物组织迟发性损伤的病理学特点。而且, 许多其他的迟发辐射反应, 特别是萎缩和纤维化(如肾实质、食道和心肌)也可以解释为源于微血管损伤的组织缺血。虽然这种损伤理论在许多组织得到了充分证实^[1], 但至今仍然不能证明所有的组织损伤均是源于这种机制, Withers HR^[2]对血管损伤导致迟发辐射反应的理论就提出了质疑: 实际上某些迟发辐射反应并不是由缺血引起的, 例如目前的研究证实, 纤维源性浆细胞所释放的转化生长因子 β 至少在某种程度上与照射以后肝脏的纤维变性有关。

但是应该肯定的是, 在许多组织和器官中, 血管的改变仍然对迟发性辐射反应起着重要的作用, 而且较为严重的改变往往呈现出剂量依赖性。

1 血管的急性辐射反应

关于电离辐射对血管的急性作用(数分钟到数小时)有相当多的报道, 但大都是在实验室条件下进行的。Fajardo LF等^[3]观察到心脏血管(包括二级动脉)的嗜嗜细胞(兔的白细胞)的急性分泌, 这种分泌出现在兔的心脏受到单次20Gy照射之后的12h之内, 并且在48h以内消失, 不遗留任何持久性病变。这种短期的血管炎是否造成永久性损伤如内膜增生至今还未可知。

2 血管的迟发性辐射反应

除急性反应外, 血管辐射反应都归结于迟发性反应。辐射诱发血管损伤是非特异性的, 并且在许多组织以很多种形式表现出来, 而且这种损伤可以出现于血管树的各个阶段。

人类和其他哺乳动物很容易并且经常被电离辐射所损伤的是微血管, 特别是毛细血管和窦血管。

离体和在体观察都显示,内皮细胞是最为敏感的间叶细胞,因此主要由内皮细胞所构成的微血管管壁是最易受损伤的部位。电镜下观察毛细血管和窦血管的内皮细胞改变,起初为胞质变性空泡形成,并且伴有朝向管腔的胞质不规则投射和细胞器的重新分布;早期可以出现毛细血管的通透性增加,还可以出现相对较为严重的细胞内水肿,内皮细胞肿胀可以导致血管闭塞;随后发生血小板和纤维栓塞,内皮细胞与基膜分离;随着内皮细胞的坏死,血管壁破裂,以致这段微血管的功能永久丧失^[1]。相对较轻的损伤通常造成永久性毛细血管扩张,并可能出现代偿性内皮细胞增生,这种增生可以对微血管进行重建。

小动脉的病变亦非常常见^[4]。最常见的改变是内膜增生,这种增生起源于中膜平滑肌细胞,它移行通过内弹力板并在内膜内增生,因此可以称之为肌性内膜增生。这种增生可以是向心的,也可以是离心的,病变程度从轻到重变化迥异,甚至可以造成血管管腔狭窄以致闭塞。在增生过程中可以出现泡沫细胞,它是由组织细胞吞噬脂质形成的,这些细胞可以于内膜有不同程度的堆积同时也可在中膜出现,如果这些泡沫细胞斑块发生在中、大型的血管,它和与辐射无关的粥样硬化斑不易区分。但是,如果这些改变发生在直径100 μm 以下的小动脉时,由于在这类动脉很少见到动脉硬化病变,虽然辐射所致的病变没有什么特点,但在这种动脉的动脉硬化样病变则显然与辐射有关,并且成为辐射损伤的标志。纤维成分可以在受过照射动脉的中膜或内膜堆积,有时可以替代坏死的中膜(纤维坏死)。中膜也可被大量无核的胶原组织所替代,形成均匀的玻璃样改变(透明变性)。小动脉和大动脉中附壁的或阻塞性的血栓由血小板和纤维成分组成,其可以发生在照射后血管树的各个阶段,但是发生率尚未可知。辐射相关的动脉粥样斑块内的血小板分布至今尚不清楚。

在外径大于100 μm 的动脉所观察到的病变较小动脉少见。这些病变包括脂质的堆积(粥样硬化)和纤维化,这和通常的动脉粥样硬化的过程不易区分。由于患者年轻、部位特殊而且病变区与治疗野相符,个别病例只能假定其是由辐射造成的。栓塞有时可见于这些血管,同时也可见到血管破裂的发生^[5]。

大动脉穿孔在颈动脉的发生率较高,但同样也

可发生在股动脉、肺动脉和主动脉。起初曾认为这种灾难性的血管穿孔是由除辐射外的其他有创治疗方法造成的,如颈部手术所造成的动脉暴露和干燥、消化酶的渗漏(如唾液),但是以¹⁹²Ir和¹²⁵I照射犬颈动脉的动物实验出现很高的动脉破裂发生率,并由此判断这可能由辐射造成。不过,一般来讲大血管的病变并不都是放射治疗所造成的。

大静脉的辐射损伤非常少见。辐射损伤静脉的实验很少,并且都是针对小血管的。但是,某些器官如肝和小肠中小静脉的损伤非常常见,这实际上是肝脏亚急性损伤的主要发生机制。肝脏的静脉栓塞性疾病是以中央静脉病变为主要特征,但也可累及叶间静脉,累及小门静脉少见。病变构成胶原纤维网阻塞血管的流出道,肝实质严重充血并导致肝小叶坏死。这些典型的肝脏病变并不是辐射所特有的,其在肿瘤化疗中亦非常常见。

3 冠状动脉的辐射损伤

冠状动脉是较大的肌性动脉,由于其部位特殊,损伤后易产生严重后果。电离辐射对冠状动脉的影响较小,血管更难确定,并且没有相应的实验资料。

以往的研究认为,外照射并没有增加冠状动脉疾病的发生率,是“安全”的。但是值得注意的是,很大一部分淋巴瘤特别是霍奇金病患者的随访时间很短,不知道以后的几年中这些患者会发生什么情况。当时也有一些对辐射诱发冠状动脉疾病的相反的报道,但这些文献中的大多数都报道缺血性冠状动脉疾病,而且往往发生在冠状动脉硬化和心肌梗死的自然高发期,大多数病例更倾向于自然病程而并非辐射所致,只有少数病例预示着辐射致病的可能性。

直至上世纪90年代,一些回顾性分析证明,实际上冠状动脉疾病是心脏放射治疗的一种重要迟发反应。Rutqvist LE等^[6]报道,对女性左侧乳腺癌的单纯手术和术后大剂量放疗进行比较,后者源于冠状动脉疾病的死亡率高,相对危险度为3.2。Hancock SL等^[7]对2232例霍奇金病进行了回顾性研究:79%的患者受到大于或等于40Gy的照射(通常为44Gy,斗篷野),患者平均随访时间为9.5年,将这些患者与同年龄、性别和人种的对照组比较,结果发现致命的心肌梗死发生率出乎意料的高,仅行放疗患者心肌梗死的相对危险度为3.8,

这个相对危险度随着潜伏期的延长而增加；在20岁以前接受放疗(无论是否接受化疗)的患者相对危险度特别高(为44)。

总之，目前的流行病学研究显示，在治疗肿瘤过程中对心脏的照射的确是一个危险因素，而且危险程度在起初的5年内增加并有可能持续到10年以上。由于治疗霍奇金病的剂量范围相对较窄，所以冠状动脉疾病和所给的剂量之间的关系通过现有资料尚不大可能确定。

4 照射诱发血管疾病的动物实验

尽管许多动物实验已经确认了内皮细胞和微血管的辐射敏感性，但是大血管(如冠状动脉)的放射病变却很难确定，这主要是由于冠状动脉疾病是多因素的。如果放射治疗的霍奇金病患者没有致动脉粥样硬化饮食并且没有诱发动脉粥样硬化的基因，那么与辐射相关的冠状动脉疾病发生的可能性要低得多。对兔的心脏进行照射是放射诱发心包和心肌病变非常好的动物模型，通常并不发生动脉粥样硬化，但如果兔接受分次25Gy的照射并且饲以高胆固醇饮食，则可以发生冠状动脉粥样硬化。另外，内膜和中膜的纤维化(硬化，胶原沉积)可以发生于正常饮食并且接受局部高剂量照射的动物，这些病变可以在主动脉阶段性产生，但并不造成严重的后果，多数病例并没有缺血的表现。

近来一些关于后装治疗致冠状动脉反应的研究证明， ^{125}I 225Gy和 ^{192}Ir 90Gy的剂量是安全，未造成任何明显的动脉损伤，并且这些结果是经过2年的连续动脉造影随访和最后的病理检查得出的，但是，高剂量水平(如 ^{125}I 300Gy和 ^{192}Ir 120Gy)造成了一些动脉病变，如动脉完全闭塞甚至破裂^[8,9]。

Mazur W等^[10]探讨了腔内照射对冠状动脉造影术后高再狭窄发生率的抑制作用：34只Hanford小型猪，每只动物的3支主要冠状动脉以特殊导管用 ^{192}Ir 分别给予1000、1500和2500cGy或不给任何剂量(对照组)，此后立刻给予机械性损伤，即左前降枝和右冠状动脉放置支架，旋枝进行球囊扩张，于治疗前和处死前28d进行冠状动脉造影，对冠状动脉用10%福尔马林以100mmHg(1mmHg=133.322Pa)的压力进行灌注，切除动脉，在相同的条件下进行病理检查，结果发现左冠状动脉照射段的内膜增生较未照射的对照组明显减少，这些通过

血管造影进一步得到了证实；这种治疗在1000cGy和1500cGy的剂量至少在短期内抑制再狭窄达到了满意的效果；病理学检查显示有多种细胞改变，如多数受照血管的基质纤维化，中膜变薄，外膜纤维化伴淋巴细胞浸润等，中膜和外膜可见出血，特别是在2500cGy组；未服用抗凝剂和阿司匹林动物的附壁血栓非常常见，但栓塞并不常见；另外，临近治疗区的小动脉亦可见内膜增生；未见动脉瘤的形成或破裂。

5 结论

通过动物实验和临床观察表明，放射线对血管的损伤是肯定的，损伤主要体现在微血管，特别是毛细血管和静脉窦。大血管同样会受到辐射损伤，但临床的治疗剂量对大血管不致造成严重后果。冠状动脉部位特殊，长期临床观察受临床剂量照射后，致命性冠状动脉疾患的危险性有所增加。

由于近年放射治疗领域的迅速发展，关于血管的辐射损伤，现有的临床及实验资料指导现今的放疗临床尚显不足，明确辐射对于血管致病的机理和辐射的剂量效应关系是亟待解决的问题。

参 考 文 献

- 1 Svensson H, Moller TR. Developments in radiotherapy[J]. Acta Oncol, 2003, 42(5): 430-442.
- 2 Withers HR. Biological aspects of conformal therapy[J]. Acta Oncol, 2000, 39(5): 569-577.
- 3 Fajardo LF, Prionas SD, Kaluza GL, et al. Acute vasculitis after endovascular brachytherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(4): 714-719.
- 4 Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels?[J]. Cardiovasc Radiat Med, 1999, 1(1): 108-110.
- 5 Leseche G, Castier Y, Chataigner O, et al. Carotid artery revascularization through a radiated field[J]. J Vasc Surg, 2003, 38(2): 244-250.
- 6 Rutqvist LE, Lax I, Romander T, et al. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy vs surgery alone in primary breast cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 22(5): 887-896.
- 7 Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease[J]. JAMA, 1993, 270(16): 1949-1955.
- 8 Sianos G, Wijns W, De Feyter P, et al. Geographical miss during centered intracoronary beta-radiation with ^{90}Y trium: incidence and implications for recurrence rates after vascular brachytherapy for endovascular disease[J]. Int J Cardiovasc Intervent, 2003, 5(4): 181-189.
- 9 Kaluza GL, Raizner AE, Mazur W, et al. Dose-response study of intracoronary beta-radiation with ^{32}P in balloon- and stent-injured coro-

nary arteries in swine[J]. Cardiovasc Radiat Med, 2001, 2(4): 225-230.
10 Mazur W, Ali MN, Khan MM, et al. High dose-rate intracoronary radiation for inhibition of neointimal formation in stented and balloon-injured porcine models of restenosis: Angiographic,

morphometric and histopathologic analyses[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 36(4): 777-788.

(收稿日期: 2004-12-04)

文章编号: 1001-098X(2005)01-0040-04

PI3K/Akt 与胶质瘤辐射抗性

薛景 刘芬菊

摘要 恶性脑胶质瘤的术后治疗是患者预后生存期延长的关键, 如何提高肿瘤组织的辐射敏感性, 增强正常组织的辐射抗性是当前肿瘤放射生物学及临床放疗研究的热点。研究资料表明, PI3K/Akt 抗细胞凋亡通路的激活提高了部分细胞的辐射抗性, 特别在表皮细胞受紫外线照射的研究中提示, 辐射产生的活性氧可能是该通路激活的原因之一; 电离辐射可能诱导相关的细胞因子通过激活 PI3K/Akt 通路介导胶质瘤细胞的辐射抗性; PI3K 及其相关酶可能通过 DNA 修复途径发挥抗辐射作用。PI3K/Akt 通路的研究可为放射治疗胶质瘤提供新型的增敏药。

关键词 PI3K/Akt; 胶质瘤; 辐射抗性

中图分类号 R730.55 文献标识码 A

PI3K/Akt and radioresistance of glioma

XUE Jing, LIU Fen-ju

(Radiation Medicine and Public Health School, Soochow University, Soochow 215006, China)

Abstracts The post operation therapy on the malignant cerebral glioma is a key to the life extension of a patient. It is a hotspot in radiobiology of tumor and radiotherapy to study how to enhance the radiosensitivity of the tumor tissues and increase the radioresistance of the normal tissues. It was found that activation of PI3K/Akt pathway, an anti-apoptosis pathway, may result in enhancement of radioresistance of some cell lines. Particularly, in researches of ultraviolet (UV) radiation on epidermic cells. It was found that the reactive oxygen species(ROS) induced by UV may be one of the causes to activate the PI3K/Akt. Induction of relative cytokines by ionizing radiation may mediate radioresistance of glioma through PI3K/Akt. It was also found that PI3K and relative kinase may enhance radioresistance of cells through DNA repair. In a word, researches of PI3K/Akt pathway may provide some new radiosensitizers for radiotherapy of glioma.

Key words PI3K/Akt; glioma; radioresistance

胶质瘤是胶质细胞源性的良、恶性中枢神经系统肿瘤, 包括星形细胞起源的恶性胶质母细胞瘤(malignant glioblastoma, GBM)、星形细胞瘤, 以及少突胶质细胞瘤和室管膜细胞瘤等。其中 GBM 是成人原发性脑肿瘤中最普遍的亚型, 侵袭性高, 经常浸润周围正常的脑组织。尽管有多种治疗技术, 但 GBM 的平均生存时间在近数十年几乎没有延长, 一般在诊断后 6~12 月^[1]。放射治疗是对 GBM

最有效的辅助治疗, 但正常脑组织的耐受剂量不足以杀死 GBM 细胞^[1-2]。因此, 对胶质瘤辐射抗性的研究意义很大。

磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide3-kinase, PI3K) 是一种重要的细胞信号蛋白, 它是 Ras 蛋白的效应子之一, 可为 Ras 蛋白所活化。PI3K 含有一个相对分子质量为 85 000(p85)的调节亚基和一个相对分子质量为 110 000(p110)的催化亚基, 它催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-P₂, PtdIns 4,5-P₂)磷酸化生成 PtdIns 3,4,5-P₃。这一反